

Журавлева Л. В., Сокольников Н. В.
ХНМУ, 61022, Украина, Харьков, пр-кт Ленина, д. 4

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РАЗВИТИИ КАРДИОМИОПАТИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

УДК 616.127-008-092:612.018

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ, ИНТЕРЛЕЙКИН-6, КАРДИОМИОПАТИЯ, ЛЕПТИН, РЕЗИСТИН
DIASTOLIC FUNCTION, INTERLEUKIN-6, CARDIOMYOPATHY, LEPTIN, RESISTIN

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Известно, что поражения миокарда некоронарогенной природы, различные по происхождению и характеру, встречаются достаточно часто. Однако влияние различных патологических факторов повреждения миокарда на структурно-функциональное состояние миокарда, что проявляется диастолической (ДД), а затем и систолической дисфункцией у больных кардиомиопатиями (КМП) различного генеза с нормальной и избыточной массой тела до сих пор остается недостаточно изученным. **Цель.** Определить особенности изменений уровня лептина, резистина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных метаболической кардиомиопатией (МКМП) на фоне СД 2 типа и КМП при расстройствах пищеварения с нормальной и повышенной массой тела, а также изучить взаимосвязь между изменениями ЭхоКГ параметров и указанными показателями у больных КМП различного генеза. **Материалы и методы.** Обследованы 102 больных с МКМП на фоне СД 2 типа, 16 больных КМП при нарушениях пищеварения и 20 практически здоровых лиц с целью изучения влияния лептина, резистина и ИЛ-6 на развитие структурно-функциональных изменений миокарда. **Результаты.** У больных с МКМП на фоне СД 2 типа по сравнению с больными КМП на фоне нарушений пищеварения повышена жесткость миокарда, которая развивается за счет влияния не только инсулинорезистентности, глюкозотоксичности, избыточного накопления интраабдоминального жира, но и действия повышенных концентраций адипокинов: лептина, резистина и ИЛ-6. **Заключение.** С целью определения других, не менее важных факторов развития структурно-функциональных изменений миокарда и ДД, в частности, на фоне СД 2 типа у больных с нормальной и повышенной массой тела, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

SUMMARY

Background. Non-coronary myocardial injuries of different origin and nature are known to be quite common. These myocardial injuries affect myocardial structure and function, which is evident as diastolic (DD) and then also as systolic dysfunction in patients with cardiomyopathies (CMP) of different origin, who have normal or excessive body weight. However, contribution of various adverse factors of myocardial injury to the impairment of myocardial structure and function is still understudied. **Aim.** Determining peculiarities of changes in leptin, resistin and interleukin-6 (IL-6) levels in patients with metabolic cardiomyopathy (MCMP) and type 2 diabetes and patients with CMP and digestion disorders, who have normal or excessive body weight; studying interrelations between echoCG changes and the above-mentioned parameters in patients with CMP of different origin. **Materials and methods.** Effects of leptin, resistin and IL-6 on changes in myocardial structure and function were studied in 102 patients with MCMP and type 2 diabetes, 16 CMP patients with digestion disorders, and 20 subjects without apparent disease. **Results.** MCMP patients with type 2 DM, as compared to CMP patients with digestion disorders, had increased myocardial stiffness induced not only by insulin resistance, glucose toxicity, and excessive accumulation of intra-abdominal fat, but also by effects of high concentrations of adipokines including leptin, resistin and IL-6. **Conclusion.** Further studies are required to determine other, no less important factors inducing changes in myocardial structure and function and DD, particularly associated with type 2 DM in patients with normal and increased body weight.

Известно, что поражения миокарда некоронарогенной природы, различные по происхождению и характеру, встречаются довольно часто и почти во всех возрастных категориях. Первичная кардиомиопатия (КМП) – это патология миокарда, которая развивается независимо от кардиальных факторов и проявляется нарушением как структуры, так и функции миокарда [1]. На IX Национальном конгрессе кардиологов Украины среди других некоронарогенных заболеваний миокарда были выделены эндокринная КМП (КМП метаболического генеза) и КМП при расстройствах пищеварения [2].

Среди метаболических КМП (МКМП) специалисты Национального научного центра «Институт кардиоло-

гии им. акад. Н. Д. Стражеско» НАМН Украины выделяют диабетическую КМП. Сахарный диабет является независимой от ИБС и АГ причиной поражения сердечной мышцы – диабетической КМП, что приводит к нарушению функции ЛЖ, диастолической дисфункции (ДД) и развитию СН [3–7]. Кардиомиопатия, не обусловленная нарушением коронарного кровообращения, возникает у больных молодого возраста с ювенильным СД, для которых нехарактерно развитие выраженного атеросклероза, или у пациентов старшего возраста без сопутствующей ИБС [8].

В 1972 г. Rubler с соавт. впервые описали существование диабетической КМП у больных застойной СН

при отсутствии признаков коронарного атеросклероза [9]. Во Фрамингемском исследовании была выявлена эпидемиологическая связь СД со специфической КМП. Данные свидетельствовали, что заболеваемость СН была в 2,4 раза выше у мужчин и в 5,1 раза выше у женщин, страдающих СД [10]. С этого времени началось изучение МКМП у больных СД.

Патогенез МКМП при СД многофакторный, поражения сердечно-сосудистой системы обусловлены сложными обменными нарушениями, возникающими в связи с абсолютной или относительной недостаточностью инсулина и нарушением толерантности к глюкозе.

Патогенез миокардиальных нарушений на фоне СД включает несколько основных механизмов: повреждения кардиомиоцитов, микроциркуляторные и нейровегетативные нарушения. Первый механизм связан с нарушением метаболизма кардиомиоцитов, снижением эффективности энергетических, пластических процессов и смещением ионного метаболизма, в результате чего снижаются компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы, нарушается сократительная функция миокарда, уменьшается толерантность к физическим нагрузкам. Второй механизм основан на микроциркуляторных нарушениях в мелких артериях миокарда, как локального проявления генерализованной микроангиопатии. Третий механизм включает поражение вегетативной нервной системы в результате формирования нейровегетодистрофии [8].

При длительном течении забоеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных с нарушением всасывания и переваривания пищи и сопровождающихся белковой, углеводной, липидной, минеральной, энергетической недостаточностью, возникает поражение миокарда, которое в тяжелых случаях сопровождается снижением массы сердечной мышцы, дегенеративными изменениями в миокарде и постепенно приводит к развитию СН [8, 11].

Значительную роль в развитии патологии миокарда играет повышенная масса тела [7, 12]. Роль избыточного накопления интраабдоминального жира в развитии МКМП определяется изменением метаболизма висцеральной жировой ткани, в результате чего повышается уровень факторов, которые усиливают инсулинорезистентность (ИР) (лептина, резистина, фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-6), и других [6, 12].

Одним из важнейших эффектов адипокинов в настоящее время считается их патогенетическая роль в реализации системного воспаления, что способствует развитию ССЗ, ИР и СД 2 типа, а также патологии ЖКТ и бронхообструктивных заболеваний [13]. Некоторые ученые предполагают влияние повышенных концентраций адипокинов на развитие метаболической КМП на фоне СД 2 типа [14]. Высказываются предположения о том,

что лептин является важным фактором, связывающим ожирение, обменные и сердечно-сосудистые нарушения у больных СД 2 типа, поскольку этот адипокин является ключевым медиатором между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой [15]. Кроме того, гиперлептинемия некоторые ученые считают маркером заболеваний ЖКТ [13]. Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления и активации эндотелия позволяет рассматривать его в качестве маркера, а возможно, и этиологического фактора развития структурно-функциональных нарушений миокарда у больных СД 2 типа с повышенной массой тела [16]. С учетом возможных провоспалительных эффектов резистина выдвигаются предположения о его патогенетической роли в развитии не только ИР, но и мозгового инсульта, патологии пищеварительной системы и т.д. [17]. Однако на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты лептина и резистина в миокарде, а тем более их влияние на развитие КМП на фоне различных заболеваний до конца не изучены, и данная проблематика остается темой научных дискуссий. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – это провоспалительный цитокин, который вырабатывается многими типами клеток: фибробластами, эндотелиоцитами, моноцитами, адипоцитами и т.д. ИЛ-6 является одним из главных медиаторов воспаления, эндогенным пирогеном и острофазовым реагентом при ответе организма на повреждение [18]. ИЛ-6, вероятно, играет определенную роль в развитии СД и его осложнений [19, 20]. У мышей, потребляющих много жиров, повышенная продукция ИЛ-6 жировой тканью вызывает ИР в печени [21]. У пациентов с избыточным весом средняя концентрация ИЛ-6 в портальной вене была на 50% выше, чем в лучевой артерии, а концентрация ИЛ-6 в портальной вене имела прямую корреляционную связь с уровнем С-реактивного белка в крови [22]. Эти данные свидетельствуют о том, что висцеральная жировая ткань является важным источником ИЛ-6, а также указывают на потенциальную связь между висцеральным жиром, воспалением и ИР. В то же время влияние различных патологических факторов повреждения миокарда на изменения структурно-функционального состояния миокарда, что проявляется диастолической, а затем и систолической дисфункцией у больных КМП различного генеза с нормальной и избыточной массой тела, до сих пор остается недостаточно изученным.

Поэтому целью нашего исследования было определение особенностей изменения уровня лептина, резистина и ИЛ-6 у больных МКМП на фоне СД 2 типа и КМП при расстройствах пищеварения с нормальной и повышенной массой тела, а также изучение взаимосвязи между изменениями ЭхоКГ параметров и указанными показателями у больных КМП различного генеза.

Материалы и методы

Были обследованы 102 больных МКМП на фоне субкомпенсированного СД 2 типа без тяжелых диабетических осложнений, 16 больных КМП при синдроме мальабсорбции (СМ) на фоне хронического билиарного панкреатита и 20 практически здоровых лиц контрольной группы.

Для верификации диагноза КМП мы использовали рекомендации ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско» НАМН Украины [8]. При этом учитывали клинические данные обследованных больных и результаты ЭКГ и ЭхоКГ обследования. Больные старше 65 лет с клинически значимой СН, ИБС, неконтролируемой АГ, а также пациенты, имеющие выраженные нарушения функции печени и почек, не включались в исследование.

Средний возраст обследованных больных – 48 (40,68%) мужчин и 70 (59,32%) женщин – составил $50,45 \pm 0,59$ лет. Средний возраст лиц контрольной группы составил $50,35 \pm 1,74$ года. Среди лиц контрольной группы 8 (40%) были мужчины, 12 (60%) – женщины. Продолжительность СД 2 типа у больных МКМП на фоне СД 2 типа колебалась в пределах от 1 до 9 лет и в среднем составила $4,77 \pm 0,22$ года.

У обследуемых больных были определены масса тела, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) с последующим расчетом ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / [\text{рост (м)}]^2.$$

Средний ИМТ у больных МКМП на фоне СД 2 типа составил $30,54 \pm 0,61$ кг/м², у больных КМП на фоне СМ – $22,41 \pm 0,32$ кг/м², а у лиц контрольной группы – $23,73 \pm 0,29$ кг/м². Средняя ОТ у больных КМП на фоне СД 2 типа составила $103,13 \pm 1,78$ см, у больных КМП на фоне СМ – $79,45 \pm 1,87$ см, а в контрольной группе – $80,6 \pm 1,95$ см. Показатель ОТ/ОБ в среднем составил у больных МКМП на фоне СД 2 типа $0,89 \pm 0,01$, у больных КМП на фоне СМ – $0,81 \pm 0,015$, а у здоровых лиц – $0,82 \pm 0,02$.

У всех обследуемых определяли САД, ДАД, среднее гемодинамическое АД (СГАД). Среднее САД у больных МКМП на фоне СД 2 типа составило $132,99 \pm 1,28$ ммрт.ст., среднее ДАД – $82,35 \pm 0,65$ ммрт.ст., среднее СГАД – $99,23 \pm 0,78$ ммрт.ст. В группе больных КМП на фоне СМ среднее САД равнялось $121,19 \pm 1,07$ ммрт.ст., среднее ДАД – $79,36 \pm 0,82$ ммрт.ст., среднее СГАД – $93,1 \pm 0,84$ ммрт.ст. В контрольной группе среднее САД составило $120 \pm 1,51$ ммрт.ст., среднее ДАД – $77,75 \pm 0,85$ ммрт.ст., среднее СГАД – $92,08 \pm 0,98$ ммрт.ст.

Соответственно цели нашей работы у больных определяли содержание глюкозы в сыворотке крови глюкозо-

оксидажным методом Сомоджи–Нельсона по стандартной методике; уровень гликозилированного гемоглобина определяли кинетическим методом с помощью набора реактивов «DAC-Spectro Med»; содержание иммунореактивного инсулина определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов производства «DRG»; определение общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП проводили ферментативно-фотометрическим методом с помощью наборов «DAC-Spectro Med»; ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Индекс HOMA-IR вычисляли по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза сыворотки (ммоль/мл)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Содержание лептина определяли иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов «DRG», уровень резистина определяли иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов «BioVendor». Содержание ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-Бест».

Кроме того, ЭхоКГ методом по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями Американского ЭхоКГ общества у всех обследуемых определяли показатели диастолической функции: максимальный пик диастолического наполнения во время быстрого наполнения ЛЖ Е, максимальный пик диастолического наполнения ЛЖ во время систолы левого предсердия А, отношение Е/А, длительность фазы изоволюметрического расслабления миокарда IVRT, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения DT. Наличие ДД устанавливали при увеличении IVRT > 160 мс, увеличении DT > 200 мс, уменьшении соотношения Е/А < 1. В зависимости от степени нарушения функции диастолы выделяли следующие типы диастолической дисфункции: нарушение релаксации (Е/А < 0,8; DT > 200 мс), псевдонормализация трансмитрального кровотока (Е/А = 0,8–1,5; DT = 160–200 мс); рестриктивный тип (Е/А > 2; DT < 160). В случаях псевдонормализации трансмитрального кровотока и у больных с рестриктивным типом ДД проводили пробу Вальсальвы. Пробу считали положительной при уменьшении соотношения Е/А ниже 0,5 и восстановлении Е/А < 1 [23].

Корреляционный анализ проводили с использованием лицензионной программы Statistica 6,0 между всеми исследуемыми показателями согласно их закону распределения. В качестве меры связи использовали коэффициент Спирмена R или коэффициент Пирсона r и их достоверность (p), что соответствующим образом отражали в таблицах. Если R был равен 0, связь считалась отсутствующей, в диапазоне 0–0,3 – свидетельствовала о слабой корреляции, промежуток показателя 0,3–0,7 харак-

теризовал связь средней силы, а интервал 0,7–1,0 указывал на значительное корреляционное взаимодействие. Коэффициент корреляции оценивался как достоверный при $p < 0,05$. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты

На первых этапах исследования больных СД 2 типа ($n=102$) разделили на группы в зависимости от ИМТ: одну группу составили больные с ИМТ менее $24,9 \text{ кг/м}^2$ (19 больных), вторую группу составили больные с повышенной массой тела, ИМТ которых составил более 25 кг/м^2 (83 больных). Исследование корреляционных связей между ИМТ и показателями диастолической функции у всех больных СД 2 типа показало наличие достоверных ($p < 0,05$) связей (табл. 1). Поскольку ИМТ не имел нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка), в качестве меры связи использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена R .

Однако согласно шкале Чеддока силу этих связей можно признать незначительной ($R < 0,3$). Это указывает на то, что, возможно, эти показатели зависят и от ряда других факторов.

С этой целью был проведен многомерный статистический анализ всех полученных данных. На первом этапе была проведена естественная классификация наблюдаемых больных СД 2 типа, где учитывались не только значение ИМТ, но и возраст, ОТ/ОБ, результаты лабораторных исследований, данные ЭКГ и ЭхоКГ исследований (в общей сложности 31 показатель). Естественная классификация проводилась методами кластерного анализа после предварительной стандартизации показателей по формуле:

$$x_{cm} = \frac{x - \bar{x}}{\sigma},$$

где x – значение показателя, \bar{x} и σ – среднее значение и среднеквадратичное отклонение показателя соответственно.

Методом иерархического объединения [24] в кластеры (группы) была получена дендрограмма объединения расстояний для больных СД 2 типа. Дендрограмма (иначе – диаграмма деревьев классификации) показывает расстояние между больными в многомерном пространстве

исследуемых показателей [возраст, САД, ДАД, СГАД, ИМТ, индекс НОМА-IR, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, уровни ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина, иммунореактивного инсулина, лептина, резистина, ИЛ-6, данных инструментального обследования и других (всего 31 показатель)], что соответствует такому понятию, как близость (или сходство) объектов. Деревья решений способны решать задачи Data Mining, в которых отсутствует априорная информация о виде зависимости между исследуемыми данными. В работе использовался метод дискриминантного одномерного ветвления. Метод основан на поэтапном построении дерева, при котором пошагово решается вопрос, какую из терминальных вершин дерева, построенного к данному моменту, следует расщепить на данном шаге и какую именно из переменных при этом использовать. Для каждой терминальной вершины вычисляются p -уровни для проверки значимости зависимостей между принадлежностью объектов к классам и уровням каждой из предикторных переменных [24, 25].

При получении дерева классификации ошибка классификации составила 88,3%, тогда как результаты кросс-проверки показали сходную точность 85,4%, что говорит о хорошей адекватности модели. Качественный состав двух групп определялся с помощью дивизивного метода k -средних [24]. При этом использовалось такое разделение больных на группы, чтобы минимизировать изменчивость показателей внутри групп и максимизировать различия между выделенными группами больных СД 2 типа.

В результате применения этого метода мы выяснили, что существуют две группы, на которые делится вся выборка пациентов с СД 2 типа по отношению к выраженности структурно-функциональных изменений миокарда: группа с умеренно выраженными признаками МКМП, которую составили 38 больных СД 2 типа, и группа с выраженными признаками МКМП, которую составили 64 больных СД 2 типа. Наиболее информативным показателем для распределения больного СД 2 типа в группу умеренного или выраженного развития МКМП оказалось значение ИМТ. Интересно отметить, что разделение на группы не определяется в полном объеме только значением ИМТ, поскольку около 15% больных с повышенной массой тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) были включены в группу с умеренно выраженной МКМП, в то время как 17% больных с $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ были отнесены к группе с выраженной МКМП, что, вероятно, свидетельствует о компенсаторных возможностях организма даже при увеличении ИМТ. При значениях ИМТ менее $28,47 \text{ кг/м}^2$ и $\text{СГАТ} < 150 \text{ мм рт.ст.}$ больной относится к группе с умеренно выраженной МКМП. В группу выраженного развития МКМП вошли больные с ИМТ более $28,47 \text{ кг/м}^2$ и СГАТ более 97,38 [18].

Таблица 1. Корреляционные связи между ИМТ и показателями диастолической функции у больных СД 2 типа

Пара переменных	n	R	p
ИМТ, кг/м^2 & E/A	102	–0,239081	0,015519
ИМТ, кг/м^2 & IVRT, мс	102	0,212244	0,032225
ИМТ, кг/м^2 & DT, мс	102	0,212653	0,031887

Таблица 2. Уровни лептина, резистина, ИЛ-6 у обследуемых больных

Исследуемые показатели	Группа контроля (n=20)	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=64)	Группа 3 (n=16)
Лептин, нг/мл	7,59±0,35	12,68±0,7*	22,65±0,49**/**	10,16±0,23**/**/**
Резистин, нг/мл	10,06±0,35	10,51±0,25*	13,19±0,18**/**	11,38±0,37**/**/**
ИЛ-6, пг/мл	8,83±0,22	10,7±0,27*	13,28±0,27**/**	11,53±0,49**/**

* – достоверно (p<0,05) отличается от группы контроля; **/** – достоверно (p<0,05) отличается от 1-й группы и группы контроля;

//** – достоверно (p<0,05) отличается от 2-й группы и группы контроля; **/**/**/** – достоверно (p<0,05) отличается от 1-й, 2-й групп и группы контроля

Таблица 3. Показатели диастолической функции в обследованных группах

Исследуемые показатели	Группа контроля (n=20)	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=64)	Группа 3 (n=16)
Е/А	1,4±0,075	0,93±0,04*	0,82±0,022**/**	0,96±0,03**/**/**
IVRT, мс	79,75±1,73	102,84±1,47*	106,44±0,94**/**	93,61±1,25**/**/**
DT, мс	182,2±3,68	232,47±3,54*	239,75±2,25**/**	203,62±2,71**/**/**

* – достоверно (p<0,05) отличается от группы контроля; **/** – достоверно (p<0,05) отличается от 1-й группы и группы контроля

//** – достоверно (p<0,05) отличается от 2-й группы и группы контроля; **/**/**/** – достоверно (p<0,05) отличается от 1-й, 2-й групп и группы контроля

Таким образом, все обследованные больные были разделены на группы: 1 группа (n=38) – больные с умеренно выраженной МКМП на фоне СД 2 типа, 2 группа (n=64) – больные с выраженной МКМП на фоне СД 2 типа, 3 группа (n=16) – больные КМП на фоне расстройств пищеварения.

В результате исследования при сравнении значений лептина (нг/мл) в 1-й, 2-й, 3-й и контрольной группах мы выявили, что этот уровень достоверно отличался во всех четырех группах. При сравнении уровня резистина (нг/мл) в исследуемых группах было выявлено, что уровень этого адипокина во 2-й и 3-й группах достоверно отличался от этого показателя в 1-й и контрольной группах, однако уровень резистина в 1-й и контрольной группах достоверно не отличался, но достоверной была разница между 2-й и 3-й группами. Сравнение средних ИЛ-6 (пг/мл) в исследуемых группах указывает на достоверность различий в этих группах (табл. 2).

В нашем исследовании выявлена значимая взаимосвязь между ИМТ и адипокинами лептином (R=0,89; p<0,05), резистином (R=0,73; p<0,05) и ИЛ-6 (R=0,59; p<0,05) у больных МКМП на фоне СД 2 типа. Кроме того, у этих больных выявлена значимая взаимосвязь между лептином и резистином (R=0,79; p<0,05), лептином и ИЛ-6 (R=0,67; p<0,05), резистином и ИЛ-6 (R=0,71; p<0,05). В 3-й группе вышеуказанных связей выявлено не было.

Сравнивая данные показателей диастолической функции Е/А, IVRT, DT, мы увидели, что средние этих показателей достоверно отличались в исследуемых группах между собой (табл. 3).

При исследовании корреляционной взаимосвязи между показателями диастолической функции миокарда и лептином, резистином, ИЛ-6 в 1-й группе больных значимой достоверной корреляционной связи выявлено не было.

Таблица 4. Корреляционные связи между показателями диастолической функции миокарда и уровнями адипокинов и ИЛ-6 у больных 2-й группы (n=64)

Показатели диастолической функции	Лептин, нг/мл	Резистин, нг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Е/А	-0,25*	-0,24*	-0,24*
IVRT, мс	0,14	0,20	0,29*
DT, мс	0,30*	0,26*	0,02

* – выделены достоверные корреляции (p<0,05)

Исследование корреляционных зависимостей во 2-й группе больных между значениями Е/А, IVRT, DT и лептином, резистином, ИЛ-6 показало наличие достоверных связей между указанными показателями (табл. 4).

В 3-й группе не было выявлено достоверных корреляционных связей между ДД и исследуемыми адипокинами.

Обсуждение

Диабетическая кардиомиопатия многими авторами рассматривается, как самостоятельная нозологическая единица [3, 4, 7, 9]. Первым признаком нарушения работы сердца при данном состоянии принято считать ДД.

Распространенность ДД среди больных СД 2 типа без признаков ИБС, АГ или других заболеваний сердечно-сосудистой системы достигает, по данным разных авторов, от 50 до 75% [26, 27]. Другое подобное исследование продемонстрировало еще более высокую частоту выявления ДД ЛЖ у больных СД 2 без ССЗ, которая достигала 85% [4]. Общей целью этих исследований было доказать наличие нарушений диастолической функции и продемонстрировать их широкую распространенность у больных СД.

По результатам нашего исследования, более чем 92% обследованных больных СД 2 типа со средней длительностью диабета до 5 лет и без признаков ИБС, клинически

значимой АГ или другой патологии миокарда имели в той или иной степени выраженные признаки ДД.

К некоронарогенным поражениям миокарда ряд ученых относят и КМП при расстройствах пищеварения [8, 11], которая характеризуется снижением массы миокарда и его дегенеративным изменением. Эти изменения при длительном течении основного заболевания могут приводить к развитию ХСН. По данным нашего исследования, у 31,25% больных КМП на фоне СМ при хроническом панкреатите выявлены признаки ДД, а именно снижение отношения E/A ниже 1; у 12,5% этой категории больных выявлено увеличение ДТ более 220 мс.

При сочетании диабета с другими метаболическими нарушениями (дислипидемией, абдоминальным ожирением, АГ) кардиоваскулярный риск увеличивается в 3–4 раза, причем смертность от сердечно-сосудистой патологии у таких больных встречается в 80–90% случаев [8]. Основу этого смертельного комплекса составляют взаимосвязанные нарушения углеводного и липидного обменов, механизмов регуляции АД и функции эндотелия, развитие которых обусловлено ИР и гиперинсулинемией. В последние годы учеными была установлена значительная роль избыточной массы тела в развитии ИР и ССЗ. По мнению ряда авторов, роль чрезмерного накопления интраабдоминального жира в развитии ИР и ее осложнений определяется изменением метаболизма висцеральной жировой ткани, в результате которой повышается уровень факторов, усиливающих ИР (лептин, резистин, ИЛ-6 и др.) [15].

В нашем исследовании доказано, что в развитии ДД обследованных больных МКМП на фоне СД 2 типа первостепенное значение имеют ИМТ, абдоминальное ожирение и АД. Результаты исследования после статистической обработки доказали целесообразность распределения больных на группы выраженности развития МКМП. Выявлено, что порог распределения на группы развития МКМП по показателю ИМТ составил 28,47 кг/м². Интересно возможное практическое применение полученных результатов, поскольку в повседневной практике врачи нередко сталкиваются с недостаточно обследованными больными СД 2 типа и сопутствующей повышенной массой тела.

В литературе обсуждается вопрос об участии адипокинов в реализации системного воспаления при сердечно-сосудистой патологии на фоне СД 2 типа, а также при заболеваниях ЖКТ. Есть данные о влиянии повышенных концентраций адипокинов на развитие МКМП на фоне СД 2 типа [14]. В частности, гиперлептинемию называют фактором, связывающим избыточное накопление интраабдоминальной жировой ткани, сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у больных СД 2 типа [15]. Кроме того, есть данные об участии гиперлептинемии в развитии заболеваний ЖКТ [13]. В некоторых исследованиях дока-

зано участие резистина в стимуляции механизмов воспаления и активации эндотелия у больных с сердечной патологией на фоне СД 2 типа с повышенной массой тела [16]. Вопрос о патогенетической роли резистина в развитии заболеваний пищеварительной системы в настоящее время остается дискуссионным. Есть лишь отдельные сообщения об участии резистина в патогенезе воспалительных заболеваний ЖКТ [17]. Более полно в литературе освещены вопросы провоспалительных эффектов ИЛ-6. Известно, что ИЛ-6 является одним из главных медиаторов воспаления при развитии воспалительного процесса любого генеза. Известны данные об участии ИЛ-6 в развитии ИР, СД и диабетических осложнений, особенно у больных с избыточным накоплением интраабдоминального жира [19–21]. Однако данные относительно участия ИЛ-6 в развитии патологии миокарда на фоне различной патологии остаются недостаточными.

Известно, что в развитии структурно-функциональных изменений миокарда важную роль играет повышенное накопление жировой ткани, большинство гормонов которой усугубляют метаболические нарушения в кардиомиоцитах больных СД [7, 12]. Некоторые авторы указывают на взаимосвязь повышенной массы тела и гиперлептинемии [28, 29], повышения ИМТ и уровня резистина [30–32], а также есть данные о связи повышения ИМТ и ИЛ-6 [33, 34]. В результате нашего исследования выявлена значимая взаимосвязь между ИМТ и адипокинами лептином, резистином и ИЛ-6 у больных МКМП на фоне СД 2 типа. Показано, что с увеличением массы тела у этих больных достоверно возрастает и уровень лептина. Значимая взаимосвязь между лептином, резистином и ИЛ-6 указывает на связь избыточной массы тела и воспалительных процессов, что подтверждает взгляд на ожирение, как на своеобразный воспалительный процесс, и может свидетельствовать о взаимоусиливающей роли этих факторов в развитии МКМП на фоне СД 2 типа у больных с нормальной и повышенной массой тела. У больных всех групп было выявлено ухудшение показателей диастолической функции с повышением уровня лептина, резистина и ИЛ-6.

Таким образом, у больных МКМП на фоне СД 2 типа с повышенной массой тела по сравнению с больными КМП при расстройствах пищеварения более выражена ДД, которая развивается не только за счет действия таких патологических факторов, как ИР, глюкозотоксичность, избыточное накопление интраабдоминального жира, но и за счет действия повышенных концентраций адипокинов лептина, резистина, и ИЛ-6.

Мы считаем, что с целью определения других, не менее важных факторов развития структурно-функциональных изменений миокарда и ДД, в частности, на фоне СД 2 типа у больных с нормальной и повышенной массой тела, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93 (5):841–842.
2. Класифікації кардіоміопатій та міокардитів, які були затверджені на IX Національному конгресі кардіологів України (Київ, вересень 2008). Доступно на: <http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/NKKU-IX-Classification.pdf>.
3. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда. *Вестн. С.-Петербурга. ун-та. Сер. 11.2008, Вып. 2: 47–53.*
4. Аметов А.С., Сокарева Е.В., Гиляревский С.Р., Дикова Т.Е. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2008;1:40–44.
5. Джаїдова Е.А., Кривко Ю.Я., Пальтов Е.В., Вілхова І.В. Патогенез «діабетичного серця». *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2008;4 (44):61–65.
6. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007 Jun 26;115 (25):3213–3223.
7. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 (16):1524–1532.
8. Несукай Е.Г., Ильяш М.Г. Приобретенные пороки сердца. *Руководство по кардиологии*. Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 1404 с.
9. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30 (6):595–602.
10. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27 (4):255–270.
11. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача – терапевта. *РМЖ. «Онкология»*. 2011;1:24–28.
12. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Патогенез діабетичної кардіоміопатії. *Журн. АМН України*. 2010;16 (2):225–244.
13. Wang J, Leclercq I, Brymora JM et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2009;137 (2):713–723.
14. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:200.
15. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Пособие для врачей «Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета». – М.: Медицина для Вас, 2005. – с.7–34.
16. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005;111 (7):932–939.
17. Schutte AE, Huisman HW, Schutte R et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? *Regul Pept*. 2010;164 (2-3):133–138.
18. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В. и др. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков. 2006. – с.4–90.
19. Гирін В.В. Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу. *Клінічна медицина*. 2009;1:28–30.
20. Bastard JP, Lagathu C, Caron M, Capeau J. Point-counterpoint: Interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102 (2):821–822.
21. Sabio G, Das M, Mora A et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science*. 2008;322 (5907):1539–1543.
22. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56 (4):1010–1003.
23. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10 (2):165–193.
24. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. – М.: Издательство ЛКИ, 2008. – С. 64–320.
25. Журавльова Л.В., Сокольнікова Н.В., Арсеньєв А.В. Групи ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2012;3–4:52–57.
26. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93 (7):870–875.
27. Poirier P, Bogaty P, Garneau C et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001;24 (1):5–10.
28. Бунова С.С. Динамика изменений нейрогуморального профиля и формирования метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;1:11–18.
29. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int*. 2008;19 (7):905–912.
30. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2011;42 (7):1813–1820.
31. Школьник В.В. Изменения уровня резистина у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности. *Проблемы эндокринной патологии*. 2011;1:19–24.
32. Беляева О.Д. Уровень резистина C-180G-полиморфизм гена резистина у пациентов с абдоминальным ожирением. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2011; XVIII (1):83–85.
33. Rega G, Kaun C, Weiss TW et al. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Circulation*. 2005;111 (15):1938–1945.
34. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008;88 (4):1379–1406.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 22/04/2013